

اثر حفاظتی سیمواستاتین در آسیب ناشی از ایسکمی - رپرفیوژن کلیه و نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات

چکیده

زمینه و هدف: اختلال عملکرد کلیه به دنبال آسیب ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن، مشکل شایعی در جراحیهای عروق کلیه یا در پیوند کلیه می‌باشد. مدارکی وجود دارد که استاتین‌ها که مهار کننده HMG-COA ردوکتاز هستند، اثرات حفاظتی برای کلیه در مقابل آسیب ایسکمی-رپرفیوژن دارند اما مکانیسم دقیق اثر حفاظتی استاتین‌ها درست شناخته نشده است. در این مطالعه آزمایش شد چطور سیمواستاتین آسیب ایسکمی رپرفیوژن کلیه را کاهش می‌دهد. به علاوه ما با استفاده از گلی بن کلامید که آنتاگونیست اختصاصی کانالهای پتاسیمی می‌باشد، تحقیق کردیم که چگونه اثر حفاظتی سیمواستاتین ناشی از فعالیت کانالهای پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات می‌باشد.

روش کار: در مطالعه تجربی موش‌های صحرایی بالغ نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۵۰ گرم بعد از برداشتن کلیه راست در همه نمونه‌ها بصورت اتفاقی به ۵ گروه ۷تایی تقسیم شدند. گروه شاهد جراحی، گروه ایسکمی-رپرفیوژن (I/R)، گروهی که قبل از I/R با سیمواستاتین به مقدار ۲۰ mg/kg در هر روز به مدت سه روز توسط گاواژ درمان شدند، گروهی که قبل از I/R گلی بن کلامید دریافت کردند و گروه سیمواستاتین+ گلی بن کلامید+ I/R. ایسکمی-رپرفیوژن با بستن شریان کلیه چپ به مدت ۴۵ دقیقه و خونرسانی مجدد به مدت ۲ ساعت انجام شد. مقایسه آماری با استفاده از تستهای One Way ANOVA، Mann-Whitney Test و Tukey مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه I/R میزان اوره و کراتینین سرم به عنوان شاخصهای آسیب سلولهای کلیوی نسبت به گروه شاهد جراحی افزایش معنی دار نشان داد در صورتیکه درمان با سیمواستاتین بصورت معنی دار این شاخصها را کاهش داد و همچنین سیمواستاتین آسیب بافتی را هم نسبت به گروه ایسکمی رپرفیوژن کاهش داد (P-value < 0.05). این اثرات حفاظتی سیمواستاتین توسط گلی بن کلامید به عنوان مهار کننده کانالهای K_{ATP} کاهش نشان داد (P-value < 0.01).

نتیجه گیری: سیمواستاتین مهار کننده HMG-COA ردوکتاز اثر حفاظتی برای کلیه در مقابل آسیب ایسکمی رپرفیوژن دارد که این اثر وابسته به خواص کاهنده چربی این ماده نمی باشد. این اثر حفاظتی از طریق کانالهای پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات صورت می‌گیرد و گلی بن کلامید به عنوان مهار کننده این کانالها اثرات مفید سیمواستاتین را کاهش می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: ۱- ایسکمی-رپرفیوژن ۲- کانالهای K_{ATP} ۳- سیمواستاتین ۴- کلیه

*دکتر ناهید ابوطالب I

دکتر حمید رضا پارکی II

دکتر همایون همایونفر III

جهانگیر نوری سماق IV

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۱، تاریخ پذیرش: ۸۷/۷/۲۲

مقدمه

آسیب ایسکمی رپرفیوژن کلیه یکی از علل اصلی نارسایی حاد کلیه است که همراه با مرگ و میر بالایی می‌باشد. همچنین یکی از دلایل عملکرد تاخیری کلیه پیوندی و افزایش رد پیوند حاد و مزمن در پیوند کلیه می‌باشد.^(۱-۴) آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن نه تنها نتیجه اجتناب ناپذیر پیوند کلیه محسوب می‌شود بلکه در سایر شرایط از قبیل کلمپ آئورت در جراحی روی این شریان، انفارکتوس میوکارد، شوک، کاهش فشار خون

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه آقای جهانگیر نوری سماق جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد به راهنمایی دکتر ناهید ابوطالب و مشاوره همایون همایونفر با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ایران سال ۱۳۸۶.

(I) استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول)

(II) استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

(III) استاد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

(IV) کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

سیستمیک و ... دیده می‌شود.^(۱۰۵)

استاتین‌ها بصورت شایع برای کاهش سطح سرمی کلسترول تجویز می‌شوند. در مطالعات اخیر اثرات دیگر این دارو بررسی شده است که اثر ضد التهابی اثرات قلبی عروقی اثر بر سکنه مغزی و اثرات کلیوی و اثرات آنابولیک از آن جمله اند.^(۷-۱۱) اخیراً اثر استاتین‌ها بر بهبود آسیبهای ناشی از ایسکمی رپرفیوژن در اندامهای مختلف بررسی شده است. در مطالعات روی قلب نشان دادند که استاتین از طریق مسیر سیگنالی وابسته به کانالهای K_{ATP} باعث اثرات محافظتی می‌شود.^(۱۲، ۱۳) اما تا کنون مدیاتورها و عامل نهایی اثر استاتینها شناخته نشده است. یک بخش مهم و احتمالاً عامل نهایی در مسیر اثر استاتین کانالهای پتاسیمی حساس به ATP می‌باشد.^(۱۶-۱۴)

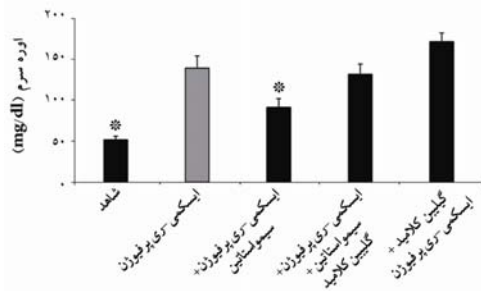
در مطالعه حاضر از سیمواستاتین به عنوان یکی از داروهای گروه استاتین و از گلی بن کلامید به عنوان مهارکننده کانال K_{ATP} استفاده شده است تا هم اثر سیمواستاتین روی آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن در کلیه نشان داده شود و هم نقش احتمالی کانالهای K_{ATP} به عنوان یکی از مسیرهای سیگنالینگ بررسی شود.^(۱۷-۱۹)

روش کار

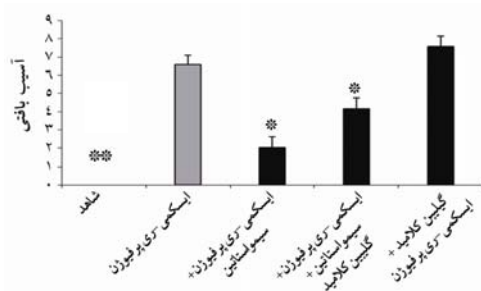
در یک مطالعه تجربی موشهای سفید صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۱۵۰ گرم در حیوانخانه دانشگاه در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تعداد کل نمونه‌ها در این طرح ۳۵ موش صحرایی نر بود که در تمامی آنها ۲۰ روز قبل از ایسکمی رپرفیوژن، کلیه راست را برداشته (نفرکتومی) و حیوانات در ۵ گروه هفت تایی به صورت تصادفی توزیع شدند. ۱- گروه جراحی شده بدون دریافت دارو ۲- گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) ۳- گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) +

سیمواستاتین (۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در روز) به صورت گاواژ ۴- گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) + سیمواستاتین (۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن در روز) به صورت گاواژ+گلیبن کلامید (۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن) بصورت تزریق داخل صفاقی ۵- گلی بن کلامید (۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن)+ گروه ایسکمی رپرفیوژن (۴۵ دقیقه ایسکمی + ۲ ساعت رپرفیوژن) چهار روز قبل از ایسکمی رپرفیوژن در دو گروه ۳ و ۴ سیمواستاتین با دوز ۲۰ mg/kg شروع شد که به صورت گاواژ به آنها داده می‌شد.^(۱۷، ۱۸) در دو روز بعد نیز همان دوز سیمواستاتین به موشها داده شد سپس بعد از یک روز فاصله ایسکمی رپرفیوژن انجام شد. در بقیه گروهها همین پروسه به وسیله نرمال سالین اجرا شد. در گروههایی که باید گلی بن کلامید دریافت می‌کردند، این دارو با دوز ۰/۳ mg/kg به صورت داخل صفاقی یک ساعت قبل از ایسکمی رپرفیوژن تزریق شد.

یک روز بعد از پایان آخرین دوز سیمواستاتین حیوانات تحت ایسکمی رپرفیوژن کلیه چپ واقع شدند. حیوانات با گزیلوکائین (۱۰ mg/kg) به علاوه کتامین (۵۰ mg/kg) با تزریق داخل صفاقی بیهوش شده، حیوان در وضعیت فلانک چپ قرار گرفت و پس از لمس دنده آخر زیر این دنده برش داده شد. کلیه و شریان کلیوی چپ نمایان شد و بعد از مشاهده نبض شریانی، این شریان با کلمپ نرم بسته شد و حیوان گرم نگه داشته شد. بعد از ۴۵ دقیقه، کمی سرم فیزیولوژی روی محل جراحی ریخته و به آرامی کلمپ را برداشته و جریان خون مجدداً برقرار شد. بعد از بخیه زدن محل برش و ضد عفونی کردن آن حیوان در قفس گذاشته شد. بعد از ۲ ساعت حیوانات Decapitate شده و نمونه خون جهت بررسی کراتینین و اوره جمع آوری شد. همچنین بافت کلیه جهت تهیه مقاطع بافتی و مطالعات هیستولوژیکی در فرمالین قرار گرفت. ملاک درجه بندی آسیب کلیوی در نمونه‌های



نمودار شماره ۲- نتایج مربوط به مقایسه میزان اوره سرم متعاقب ایسکمی رپر فیوژن کلیه در گروه ایسکمی رپر فیوژن با سایر گروهها. علامت * نشان دهنده تفاوت آماری معنی دار بین گروه مدنظر با سایر گروهها می باشد. در این نمودار * نشان دهنده $P\text{-value} < 0.05$ می باشد.



نمودار شماره ۳- نتایج مربوط به مقایسه آسیب بافتی متعاقب ایسکمی رپر فیوژن کلیه در گروه ایسکمی رپر فیوژن با سایر گروهها می باشد. علامت * نشان دهنده تفاوت آماری معنی دار بین گروه مدنظر با سایر گروهها می باشد. در این نمودار * نشان دهنده $P\text{-value} < 0.05$ و علامت ** نشان دهنده $P\text{-value} < 0.01$ می باشد.

استفاده از گلی بن کلامید به عنوان مهارکننده کانالهای K_{ATP} اثرات محافظتی ناشی از Simvastatin را کاهش می دهد. در واقع این پدیده نشان دهنده دخالت کانالهای K_{ATP} در مسیر اثر محافظتی Simvastatin می باشد. طبق نمودارهای شماره ۲ و ۳ کراتینین و اوره سرم در گروه Simvastatin + IR تفاوت معنی داری با گروه Gli + Simvastatin + IR دارد در حالیکه هر دو گروه ذکر شده با گروه IR تفاوت معنی داری دارند. داده های پاتولوژی نشان می دهد که آسیبهای بافتی در گروه IR + Simvastatin با درجه (2 ± 0.5) نسبت به گروه IR + Simvastatin + Gli (6.5 ± 0.5) معنی دار است. در گروه IR + Simvastatin + Gli I/R آسیب بافتی در محدوده (4 ± 0.5) می باشد و نسبت به گروهی که فقط سیمواستاتین دریافت کرده افزایش نشان می دهد (نمودار شماره ۳).

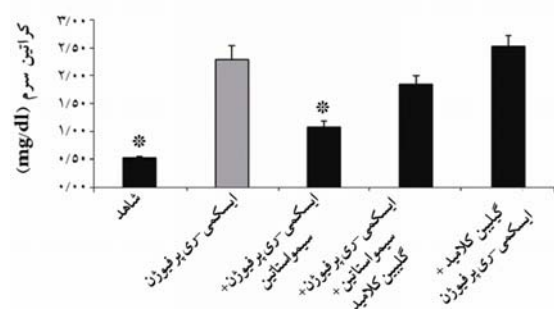
بافتی به شرح زیر می باشد: بر اساس نکرز توپولی، ادم فضای میان بافتی، ایجاد Cast و التهاب کورتیکومدولاری. شدت آسیب از درجه (۰) به معنی عدم آسیب تا درجه (۳+) به معنی حداکثر آسیب درجه بندی شد. جهت ارزیابی آماری برای هر نمونه درجه مربوط به تمامی ملاکهای آسیب با هم جمع شد. عدد به دست آمده در محدوده ۱۰-۰ قرار می گرفت. در تمام موارد نکات اخلاقی درمورد نگهداری حیوانات و انجام آزمایشات رعایت گردید.

جهت انجام مطالعات آماری از برنامه SPSS استفاده شد و نتایج آماری با استفاده از تستهای ANOVA، Mann-Whitney Test، One Way و Tukey مورد تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

همانگونه که گفته شد آزمایش در ۵ گروه انجام شد و میزان اوره و کراتینین سرم وی افته های هیستولوژیکی گروهها از نظر آماری با یکدیگر مقایسه گردید.

سطح سرمی کراتینین در گروه درمان شده با سیمواستاتین $1/0.8 \text{ mg/dl}$ بود که کاهش قابل مقایسه ای با گروه IR داشت. سطح سرمی اوره نیز از $139/14$ در گروه IR به $91/14$ در گروه IR + Simvastatin کاهش یافته است. در همه موارد، کاهش معنی دار است (نمودارهای شماره ۲ و ۳).



نمودار شماره ۱- نتایج مربوط به مقایسه میزان کراتینین سرم متعاقب ایسکمی رپر فیوژن کلیه در گروه ایسکمی رپر فیوژن با سایر گروهها. علامت * نشان دهنده تفاوت آماری معنی دار بین گروه مدنظر با سایر گروهها می باشد. در این نمودار * نشان دهنده $P\text{-value} < 0.05$ می باشد.

بحث و نتیجه گیری

گر چه درمان قطعی برای جلوگیری از آسیب ایسکمی رپرفیوژن پیدا نشده ولی اخیرا پاره ای مداخلات جهت کاهش آسیب پیشنهاد شده است. شامل مواردی مثل بلوکه کردن مسیرهای تولید رادیکالهای آزاد، استفاده از داروهای ضد التهاب، استفاده از مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، موادی مانند آدنوزین، مورفین و استاتین ها و استفاده از روش ایسکمی - پركاندیشنینگ (IPC) می باشد.^(۲۰) در پدیده مذکور ایسکمی های کوتاه مدت تکراری، قبل از ایسکمی طولانی مدت باعث کاهش آسیب حاصل از ایسکمی رپرفیوژن می شود. مسیر سیگنالینگ IPC و دیگر موارد ذکر شده فوق که به عنوان مقلد IPC می باشند کاملا شناخته نشده است.^(۲۱)

در سال ۲۰۰۶ مطالعه ای جهت ارزیابی مسیر سیگنال درگیر در اثر حفاظتی Simvastatin روی قلب انجام شد که کانالهای K_{ATP} را مورد ارزیابی قرار داده بود. در این مطالعه اثر درمان با Simvastatin بعد از انفارکتوس را روی بیان پروتئینهای زیر واحدهای کانال K_{ATP} مورد ارزیابی قرار دادند که نشان داد Simvastatin هم باعث محافظت بافت قلب و کاهش آسیب آن شد و هم باعث افزایش بیان زیر واحدهای کانال K_{ATP} ۴ هفته بعد از MI در بافت قلب شد که نشان داد اثرات حفاظتی سیمواستاتین تا حدودی باید از طریق کانالهای K_{ATP} اعمال شده باشد.^(۲۲)

پس از مطالعه انجام شده روی قلب، اثر احتمالی سیمواستاتین روی بافت کلیه مورد آزمایش قرار گرفت که ۳۰ دقیقه قبل از IR یک دوز واحد از سیمواستاتین ۱ mg/kg به صورت وریدی به رت ها تزریق شد و اثر آن روی ایسکمی ۴۵ دقیقه و رپرفیوژن ۴ ساعته مورد ارزیابی واقع شد. در این مطالعه ثابت شد که سیمواستاتین تک دوز باعث بهبودی قابل توجه در عملکرد کلیوی می شود و میزان کراتینین و اوره سرم را

کاهش می دهد و از طرفی شاخصهای پاتولوژیک را که در گروه IR ایجاد شده بود از بین می برد که شامل کاهش Cast و نکروزتوبولی و کاهش آسیب لبه بروسی و ادم اینترستیشیال بود. تمام شواهد دال بر اثر حفاظتی سیمواستاتین بود.^(۲۳)

در مطالعه حاضر، اثر حفاظتی سیمواستاتین چه در عملکرد و چه در مورد آسیب بافتی ناشی از IR مطابق یافته های قبلی دیده شد.

مطالعه ای که توسط Lee و Emala بر روی بافت کلیه انجام شده، نشان داد که اثر IPC و اثر آدنوزین از طریق رسپتورهای آدنوزینی A_1 توسط گلی بن کلامید مهار نمی شود. در واقع مطالعه آنها نشان دهنده این نکته بود که IPC و آدنوزین اثر حفاظتی خود روی بافت کلیوی را از مسیری غیر از کانالهای K_{ATP} اعمال می کنند.^(۲۴ و ۲۵)

در مطالعه حاضر چنانچه اشاره شد کانالهای K_{ATP} به نظر می رسد که دخالتی در مسیر عملکرد سیمواستاتین اعمال کرده باشند که مطابق با یافته های Lee و Emala نیست و البته استنباط آنها برای این موضوع این بود که IPC در بافت های تحریک پذیر مثل قلب، مغز و عضله از مسیر K_{ATP} استفاده می کند ولی در بافت های پارانشیمی مثل کلیه و کبد زیاد بستگی به این مسیر ندارد.^(۲۵)

موضوعی که در مطالعه حاضر و مطالعه انجام شده روی سیمواستاتین تک دوز روی کلیه به نظر می رسد این است که یک رابطه وجود دارد و آن اینکه هم سیمواستاتین تک دوز به صورت حاد در ۴ ساعت قبل از IR در مطالعه قبلی و هم سیمواستاتین به شکل استفاده شده در این آزمایش باعث کاهش آسیب ناشی از IR شده اند. با توجه به این نکته که در مطالعه انجام شده توسط Lee و Emala اثر کانالهای K_{ATP} در فاز حاد IPC بررسی شده بود و در مطالعه حاضر IR بعد از سه روز درمان با سیمواستاتین اعمال شد لذا به نظر میرسد که سیمواستاتین از طریق فعال کردن

آنچه بطور قطعی می‌توان اظهار کرد، اثرات مفید سیمواستاتین در پیشگیری از آسیب ناشی از ایسکمی رپرفیوژن بافت کلیه همانند اثر آن در ارگانهای دیگر مثل قلب می‌باشد و در مورد مسیر سیگنالی سیمواستاتین به نظر می‌رسد که کانالهای KATP در سلولهای کلیه هم در این مسیر دخالت دارند.

مسیرهای تاخیری IPC هم اثر محافظتی خود را اعمال کرده باشد و با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر چنین به نظر می‌رسد که کانالهای K_{ATP} در مسیر سیگنالی این مرحله دخالت داشته باشند. بدیهی است محدودیت پژوهش حاضر و مطالعات مشابه، انجام آن در نمونه‌های انسانی می‌باشد که تعمیم این تحقیقات به انسان را مشکل می‌نماید.

فهرست منابع

- 1- Brenner BM. Text book of the kidney. 6th ed. Philadelphia:Wb Saunders Co; 2000. p. 3-65,1201-1260
- 2- Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 1998; 54: 1817-31
- 3-Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 2004; 364: 1814-27
- 4-Joosten A, Simone Yvo, Kooten CV, Paul CL. Chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation Reviews.* 2004; 18(2): 86-95
- 5- Singh D, Chopra K. The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia-reperfusion induced renal injury in rats. *Pharmacol Res.* 2004; 50(2):187-93
- 6- Pasupathy SH, Homer-Vanniasinkam SH. Surgical implications of ischemic preconditioning. *Arch Sur.* 2005; 140(4): 405-9
- 7- Clio L, Tunon J, Ventara J, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effect of statins. *Kidney international.* 2003; 63:12-23
- 8- Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: Could it be treated? *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(supple 8): 33-8
- 9- Farlane S, Muniyappa R, Francisco R, Sowers J. Pleiotropic effects of statins : Lipid reduction and beyond. *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2002; 84(4):1451-58
- 10- Fumiaki N, Eri M, Masatomo Y, Kenji K, Tadashi K, Takahiko O, et al. Direct inhibitory effects of simvastatin on matrix accumulation in cultured murine mesangial cells. *Kidney International.* 1999; 56(71): 198
- 11- Hitomi U, Kenichi S, Mitsuhiro M, Shinich O, Daisuke O, Tetsuji Y, et al. HMG -COA reductas inhibitor ameliorates diabetic nephropaty by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 265-72
- 12-Gross G, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res.* 1999; 84(9): 973-79
- 13- Narentuoya B, Shirnya M, Hiroyuki K, Shinji Y, Itta K, Masamatitsu I, et al. Paravastatin reduces myocardial infarct size via increasing protein kinase c-dependent nitric oxide decreasing oxyradicals and opening the mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in rabbits. *circ J.* 2007; 71: 1622-28
- 14-Tavackoli S, Ashitkov T, Hu ZY, Motamedi M, Uretsky BF. Simvastatin-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury is mediated by activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Coron Artery Dis.* 2004; 15(1): 53-8
- 15- Diwan V, Kant R, Jaggi AS, Singh N, Singh D. Signal mechanism activated by erythropoietin preconditioning and remote renal preconditioning-induced cardioprotection. *Mol Cell Biochem.* 2008; 315(1-2): 195-201
- 16- Yue Y, Jing Z, Shi Y. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial. *European Journal of Heart Failure.* 2007; 9: 30-36
- 17- Girgis RE, Mozammel S, Champion HC, Li D, Peng X, Shimoda L, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007; 292(5): 1105-10
- 18- Pompermayer K, Souza DG, Lara GG, Silveira KD, Cassali GD, Andrade AA, et al. The ATP-sensitive

potassium channel blocker glibenclamide prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Kidney Int.* 2005; 67(5):1785-96

19- Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, Huang Z, Weil MH. Mechanism by which activation of delta-opioid receptor reduces the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 2006; 34(10): 2607-12

20- Oldenburg O, Qin Q, Krieg T, Yang XM, Philipp C, Dow JM et al. Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286(1): 468

21- Bonventre JV. Kidney Ischemic preconditioning. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002; 11(1): 43-8

22- Zhao JL, Yang YJ, Cui CJ, You SJ, Gao RL. Pretreatment with simvastatin reduces myocardial no-

reflow by opening mitochondrial K(ATP) channel. *Br J Pharmacol.* 2006; 149(3): 243-49

23- Zorica N, Zoran T, Radan S, Gordana BJ, Sanja RS, Ruzica V, et al. Single-dose intravenous simvastatin treatment attenuates renal injury in an experimental model of ischemia-reperfusion in the rat. *J Pharmacol Sci.* 2006; 102: 413-17

24- Lee HT, Emala CW. Protein kinase C and G (i/o) proteins are involved in adenosine- and ischemic preconditioning-mediated renal protection. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(2): 233-40

25- Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: Role of A(1) and A(3) receptors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000; 278: 380-87

Simvastatin-Induced Renal Protection against Ischemia-Reperfusion Injury Mediated by Activation of ATP-Sensitive Potassium Channels

*N.Abotaleb, PhD^I H.R.Pazouki, PhD^{II}
H.Homayoonfar, PhD^{III} J.Nouri, MS^{IV}

Abstract

Background & Aim: Renal dysfunction due to ischemia-reperfusion (I/R) injury is a common problem following renovascular surgery or kidney transplantation. There is a lot of emerging evidence that statins, which are HMG-CoA reductase inhibitors, have renal protective effects against ischemia-reperfusion injury, but the exact mechanism of their protective effect has not been detected properly. This study examined whether simvastatin reduces I/R injury in kidney. In addition, we investigated whether the observed renal protective effect of simvastatin is due to the activation of ATP-sensitive potassium (KATP) channels by using selective antagonist glibenclamide.

Material and Method: In this experimental study, male wistar rats (150-200 g) were randomized into five groups while their right kidneys had been removed 3 weeks prior to the study: sham operated, I/R group, I/R pretreated with simvastatin (20mg/kg/day) for 3 days by gavage, simvastatin + glibenclamide (0.3mg/kg ip) + I/R and glibenclamide + I/R. The I/R injury was induced by clamping the left renal artery for 45 minutes followed by reperfusion for 2 hours. For statistical comparison, one-way ANOVA, Mann-Whitney test and Tukey were used and $p < 0.05$ and $p < 0.01$ were considered significant.

Results: In I/R group, the level of both BUN and creatinin, as indices of renal cell damage, were significantly increased compared with the sham-operated group. However, these increases were significantly inhibited by the treatment with simvastatin. Simvastatin also improved the renal histological damage compared with the IR group ($p < 0.05$). Glibenclamide, the KATP channel inhibitor, significantly decreased the protective effect of simvastatin ($p < 0.01$).

Conclusion: Simvastatin, as an HMG-CoA reductase inhibitor, has renal protective effects against ischemia-reperfusion injury independent of its lipid-lowering properties. This protective effect is mediated via activation of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channels, and glibenclamide as a KATP channel inhibitor reduces this beneficial effect of simvastatin.

Key Words: 1) Ischemia-Reperfusion 2) ATP-Sensitive Potassium Channel
3) Simvastatin 4) Kidney

This article is an abstract of Mr. Nouri's thesis advised by Dr. Abotaleb and read by Dr. Homayoonfar in partial fulfillment of an MS degree in physiology.

*I) Assistant Professor of Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) Assistant Professor of Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

III) Professor of Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) MS in Physiology. Faculty of Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.